



PATENT APPLICATION

IFW

THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of:

Confirmation No.: 4173

Pietro ALLEGRIINI et al.

Attorney Docket Number: 100506-00023

Serial Number: 10/801,608

Group Art Unit: 1614

Filed: March 17, 2004

For: PROCESS FOR THE PREPARATION OF ORGANIC COMPOUNDS
CONTAINING A SULFINYL OR SULFONYL GROUP

CLAIM FOR PRIORITY

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

June 18, 2004

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign application in the following foreign country is hereby requested for the above-identified patent application and the priority provided in 35 U.S.C. §119 is hereby claimed:

Italian Patent Application No. MI2003 A 000617 filed on March 28, 2003


In support of this claim, certified copy of said original foreign application is filed herewith.

It is requested that the file of this application be marked to indicate that the requirements of 35 U.S.C. §119 have been fulfilled and that the Patent and Trademark Office kindly acknowledge receipt of these/this document.

Please charge any fee deficiency or credit any overpayment with respect to this paper to Deposit Account No. 01-2300, referencing Attorney Docket No. 100506-00023.

Respectfully submitted,

ARENT FOX PLLC


Richard J. Berman
Registration No.: 39,107

Customer No.: 004372
1050 Connecticut Avenue, N.W.
Washington, D.C. 20036-5339
Telephone No.: 202-857-6000
Facsimile No.: 202-638-4810
RJB/ccd



Ministero delle Attività Produttive
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**
N. **MI2003 A 000617**



*Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

Inoltre Istanza di Annotazione depositata alla Camera di Commercio di Milano n. MIV002853 il 07/11/2003 (pag. 1).

Roma, li **25 MAR. 2004**

IL FUNZIONARIO

Giampietro Carlotta

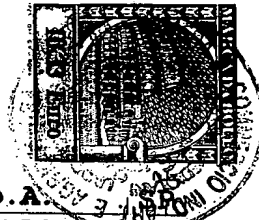
Giampietro Carlotta

AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata DIPHARMA S.p.A.**
 Residenza **Basiliano (Udine)** codice **00158520384**

2) Denominazione _____
 Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **Bianchetti Giuseppe ed altri** cod. fiscale _____
 denominazione studio di appartenenza **Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.**
 via **Rossini** n. **8** città **Milano** cap **20122** (prov) **MI**

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) _____ gruppo/sottogruppo _____/_____/_____

"Procedimento per la preparazione di un composto organico contenente un gruppo sulfinile o sulfonile"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA ____/____/____

N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome
 1) **Allegrini Pietro** 3) **Razzetti Gabriele**
 2) **Napoletano Caterina** 4) **Castaldi Graziano**

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R
1) _____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>
2) _____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICRORGANISMI. denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

Doc.	N. es.	PROV	n. pag.	n. tav.	contenuto
Doc. 1)	1	PROV	17		riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 2)	1	PROV			disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
Doc. 3)	1	RIS			lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
Doc. 4)	1	RIS			designazione inventore
Doc. 5)	1	RIS			documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 6)	1	RIS			autorizzazione o atto di cessione
Doc. 7)	1				nominativo completo del richiedente

centottantotto/51#

8) attestati di versamento totale Euro

COMPILATO IL **28 03 2003**

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Bracco Mauro

obbligatorio

CONTINUA SI/NO

NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO

SI

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO**

MILANO

codice **15**

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2003A 000617

Reg. A.

L'anno

DUEMILATRE

il giorno

VENTOTTO

del mese di

MARZO

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. _____ e di _____ aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

Daniela Sada

timbro dell'Ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE

M. CORTONESI

DATA DI DEPOSITO 28 03 2003

DATA DI RILASCIO / /

D. TITOLO

L. RIASSUNTO

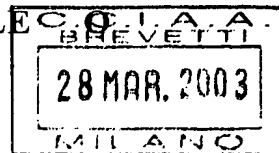
Si descrive un procedimento di ossidazione per la preparazione di un composto organico contenente un gruppo sulfinile o sulfonile a partire da un tioetere o da un solfossido, per reazione con acido 6-ftalimmidoperesanoico.

M. DISEGNO



7014 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mc **"PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI UN COMPOSTO
ORGANICO CONTENENTE UN GRUPPO SULFINILE
SULFONILE"**



a nome : **DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata**

DIPHARMA S.p.A.

con sede in: **Basiliano (Udine)**

* * *

MI 2003 A 0 006 17

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda un procedimento di ossidazione per la preparazione di un composto organico contenente un gruppo sulfinile o sulfonile, utile ad esempio come molecola biologicamente attiva o come intermedio per la sua preparazione.

SFONDO DELL'INVENZIONE

Numerosi composti di interesse industriale, in particolare di interesse farmaceutico o veterinario, contengono un gruppo sulfinile o sulfonile. In genere, la sintesi di tali composti comprende l'ossidazione del corrispondente intermedio tioetereo (-S-) a dare il composto sulfinilico (-SO-) o sulfonilico (-SO₂-), in uno dei vari stadi della loro preparazione. Diversi agenti ossidanti sono disponibili per tale ossidazione, come ad esempio descritto da S. Uemura nel capitolo 6.2 del testo "Comprehensive Organic Synthesis", editori B. M. Trost e J. Fleming, Pergamon Press (1991). Tra gli ossidanti impiegati solamente alcuni trovano applicazione industriale, a causa della difficile reperibilità di tali reagenti sul mercato, per le implicazioni di sicurezza ed igiene ambientale connessi al loro uso o

per la loro scarsa selettività chimica. Tra gli agenti ossidanti impiegati usualmente su scala industriale, l'acqua ossigenata ed il sodio ipoclorito sono normalmente preferiti in quanto disponibili sul mercato in larga quantità e costi molto contenuti. Tuttavia è noto che la manipolazione di acqua ossigenata a livello industriale presenta notevoli rischi per la sicurezza degli operatori, come ad esempio riportato in "Handbook of Chemical Hazards", di E. Brewtherick ed. Butterworths (1979). Inoltre, molto spesso l'ossidazione di composti organici con acqua ossigenata viene condotta in presenza di catalizzatori a base di metalli di transizione, quali ad esempio tungsteno, titanio, vanadio e molibdeno. E' altresì noto che la rimozione di tali catalizzatori dal prodotto di reazione presenta spesso notevoli problemi tecnici, comportando purificazioni addizionali del composto ottenuto con conseguente aggravio di costi di produzione e diminuzione di resa nel prodotto isolato.

Per quanto riguarda il sodio ipoclorito, generalmente il suo potere ossidante non è sufficiente per ottenere sulfonil derivati. Inoltre, molto spesso le reazioni di ossidazione di tioeteri con sodio ipoclorito non sono sufficientemente selettive, dando luogo a sottoprodotti indesiderati.

Ad esempio, uno dei farmaci contenenti un gruppo sulfinile è il modafinil, cioè 2-[(difenilmetil)sulfinil]acetamide. In accordo a vari metodi di sintesi l'intermedio acido 2-[(difenilmetil)tio]acetico, oppure 2-[(difenilmetil)tio]acetamide, viene ossidato con acqua ossigenata a dare rispettivamente acido 2-[(difenilmetil)sulfinil]acetico, oppure 2-[(difenilmetil)sulfinil]acetamide.

Tale ossidazione, che viene eseguita in genere con acqua ossigenata a

110 volumi, presenta problemi di sicurezza, come già detto sopra.

Problematiche simili si presentano in particolare nella sintesi di altri composti biologicamente attivi, contenenti un gruppo sulfinile, quali ad esempio sulindac, cioè acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metil-sulfinil)fenil]metilene]-1H-indene-3-acetico, ed i così detti "prazoli", cioè i derivati di [[(piridile)metil]sulfinil]benzimidazolo, noti agenti anti-secretivi. Rimane quindi ancora la necessità di un ulteriore agente ossidante poco costoso, che permetta di condurre tali reazioni di ossidazione in modo sicuro e facilmente controllabile, così da evitare la formazione di sottoprodotti di reazione, quali ad esempio derivati N-ossidi e/o solfonilici e anche per soddisfare i requisiti sempre più stringenti posti dagli enti regolatori, in particolare in chimica farmaceutica dove tali sottoprodotti devono essere presenti in quantità minori possibile.

Si è ora trovato che l'ossidazione di un gruppo tioetereo in un composto organico, ad ottenere un composto contenente un gruppo sulfinilico (solfossido) o solfonilico (solfone), può essere vantaggiosamente condotta usando come agente ossidante l'acido ϵ -ftalimmidoperesanoico. In particolare, è stato trovato che l'acido ϵ -ftalimmidoperesanoico, usato come reagente chimico nei processi di ossidazione di un composto tioetereo a dare il rispettivo sulfinil- o solfonil-derivato, è di facile e sicura manipolazione e che il suo impiego a livello industriale non richiede impianti particolari, né specifiche procedure di sicurezza. Inoltre l'acido ϵ -ftalimmidoperesanoico stesso, ed il suo sottoprodotto ridotto, acido ϵ -ftalimmidoesanoico, sono prodotti sostanzialmente poco inquinanti e quindi possono essere vantaggiosamente usati su larga scala.

L'acido ϵ -ftalimmidoperesanoico è un prodotto stabile, disponibile in

commercio, solido, poco costoso, usato nell'allestimento di formulazioni cosmetiche e nel campo dei detergenti per uso domestico o industriale.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Oggetto dell'invenzione è un processo per l'ossidazione di tioeteri a solfossidi o solfoni o di solfossidi a solfoni in substrati contenenti detti gruppi tioetere o solfossidi, in cui il substrato viene posto a contatto con una quantità ossidante di acido ϵ -ftalimmidoperesanoico.

Il processo dell'invenzione è particolarmente utile per la preparazione di composti biologicamente attivi contenenti gruppi solfossido o solfone.

Esempi di detti composti biologicamente attivi sono modafinil; modafinil-solfone, cioè il suo corrispondente solfone analogo; sulindac; sulindac-solfone, cioè il suo corrispondente solfone analogo; dapsone; ed i derivati di [[(piridile)metil]sulfinil]benzimidazolo, noti agenti anti-secretivi. Esempi di questi ultimi sono riportati in WO 01/04109 ed EP 998944, in particolare:

omeprazolo, cioè (5-metossi-2[[(4-metossi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo);

pantoprazolo, cioè (5-difluorometossi-2[[(3,4-dimetossi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo);

lansoprazolo, cioè (2-[[[metil-4-(2,2,2-trifluoroetossi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo);

timoprazolo, cioè (2-[[(2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo);

picoprazolo, cioè (5-etossicarbonil-6-metil-2[[(3-metil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo);

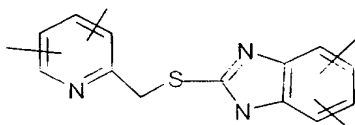
rabeprazolo, cioè (2-[[[3-metil-4-(3-metossipropossi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo);



esomeprazolo, cioè l'isomero (S) di omeprazolo.

Esempi di composti intermedi contenenti un gruppo tioetereo sono gli intermedi per la preparazione di sulindac. In particolare quelli descritti in US 3,647,858, ad esempio i composti 1-(4-fluorofenil)-2-(4-metiltio-fenil)-etanone e l'acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metiltio)-fenil]metilene]-1H-indene-3-acetico; preferibilmente l'acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metiltio)-fenil]metilene]-1H-indene-3-acetico.

Gli intermedi per la preparazione di modafinil, ad esempio l'acido 2-[[difenilmetil]tio]acetico e 2-[[difenilmetil]tio]acetamide. Gli intermedi per la preparazione di dapsona, ad esempio 4,4'-tiobisbenzenamina. Gli intermedi, di derivati di [[(piridile)metil]tio]benzimidazolo, riconducibili alla seguente struttura:



ad esempio

(5-metossi-2-[[4-metossi-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]tio)-1H-benzimidazolo);

(5-difluorometossi)-2-[[4-cloro-3-metossi-2-piridinil]metil]tio-1H-benzimidazolo);

(5-difluorometossi-2-[[3,4-dimetossi-2-piridinil]metil]tio)-1H-benzimidazolo);

(2-[[[metil-4-(2,2,2-trifluoroetossi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-benzimidazolo);

(2-[[2-piridinil]metil]tio)-1H-benzimidazolo);

(5-etossicarbonil-6-metil-2-[[3-metil-2-piridinil]metil]tio)-1H-benzimidazolo);

(2-[[[3-metil-4-(3-metossipropossi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-benzimidazolo); e

(S) (5-metossi-2[[[4-metossi-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]tio]-1H-benzimidazolo).

Esempi di composti contenenti un gruppo sulfinile sono sulindac, modafinil, 1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfinil-fenil)-etanone, e l'acido 2-[[[difenilmetil]sulfinil]acetico.

L'ossidazione può essere condotta facendo reagire il substrato con l'acido ϵ -ftalimmidoperesanoico in un solvente organico o loro miscele. La temperatura di reazione è tipicamente compresa tra -20°C e la temperatura di riflusso del solvente, in particolare tra circa 0 e 40°C , ed il tempo di reazione in genere varia da 0,5 ore a 24 ore, preferibilmente da 1 a 2 ore circa.

Quando l'ossidazione riguarda un composto contenente un gruppo tioetereo a dare un composto contenente un gruppo sulfinilico, o un composto contenente un gruppo sulfinilico a dare un composto contenente un gruppo sulfonilico, in accordo ad un aspetto preferito dell'invenzione, la quantità di acido ϵ -ftalimmido peresanoico che viene impiegata è tipicamente in ragione di circa 0,8 – 1,5 equivalenti, preferibilmente tra circa 0,9 ed 1 equivalente, per equivalente di substrato, rispettivamente.

Analogamente, quando l'ossidazione riguarda un composto contenente un gruppo tioetereo a dare un composto contenente un gruppo sulfonilico, l'agente ossidante viene usato in un rapporto molare con il substrato tipicamente compreso tra circa 1,5 e 3 moli/mole, preferibilmente tra 1,9 e 2,1 moli/mole.

Il solvente organico può essere un solvente organico aprotico o protico, miscibile o immiscibile con l'acqua.

Esempi di solventi comprendono cloruri alifatici, in particolare cloruro di metilene, cloroformio, tetracloruro di carbonio, tricloro-etano, tetracloroetilene, preferibilmente cloruro di metilene; cloruri aromatici, in particolare cloro-benzene ed orto-dicloro-benzene, quest'ultimo essendo preferito; idrocarburi aromatici, in particolare benzene, orto-, meta- e para-xilene e toluene, quest'ultimo essendo preferito; esteri di acidi carbossilici, in particolare metile-, etile-, propile-, isopropile-, butile- e isobutile-acetato, preferibilmente etile-acetato; carbonati alchilici, ad esempio dimetil-carbonato; alcanoli, preferibilmente alcanoli C1-C5, ad esempio metanolo, etanolo, propanolo, iso-propanolo, n-butanolo, sec-butanolo e ter-butanolo, in particolare, iso-propanolo; chetoni alchilici e cicloalchilici, ad esempio acetone, metiletil-chetone, metilisobutil-chetone e cicloesanone. Solventi preferiti sono alcanoli C1-C5, in particolare metanolo, iso-propanolo e ter-butanolo, ed i cloruri alifatici, in particolare diclorometano.

Se negli intermedi sono presenti gruppi che interferiscono con la reazione di ossidazione, questi possono essere protetti prima della reazione e deprotetti alla fine della reazione secondo metodi noti. Nel caso i composti organici posseggano varie forme isomeriche, questi possono essere ottenuti come miscele di isomeri o separati nei singoli isomeri in accordo a metodi noti.

Si è inoltre trovato che usando l'acido ϵ -ftalimmidoperesanoico come agente ossidante in accordo all'invenzione è possibile prevedere e controllare la cinetica della reazione di ossidazione, così da evitare la formazione di sottoprodotti a diverso grado di ossidazione e/o pericolosi accumuli di ossidante. Accumuli che al contrario si verificano con altri noti agenti ossidanti, ad esempio con la soluzione acquosa di acido peracetico/acqua ossigenata/acido acetico, che

contiene circa 15% di ossigeno attivo. Pertanto, la reazione di ossidazione può essere facilmente condotta su larga scala senza particolari rischi.

Inoltre, le proprietà chimico-fisiche del sottoprodotto della reazione di ossidazione, acido ϵ -ftalimmidoesanoico, permettono un facile recupero del composto finale. Questo è estremamente importante quando il composto finale è biologicamente attivo, infatti esso viene ottenuto in forma estremamente pura, quindi senza la necessità di sottoporlo a macchinosi e costosi processi di purificazione. Ad esempio, l'acido ϵ -ftalimmidoesanoico è solubile in soluzione acquosa alcalina, dove l'agente basico è scelto ad esempio tra un idrossido alcalino o alcalino terroso, in particolare sodio o potassio, idrossido d'ammonio o monometilammina. Pertanto, quando la reazione di ossidazione è condotta in un solvente organico immiscibile con l'acqua, come sopra riportato, l'acido ϵ -ftalimmidoesanoico può essere rimosso dalla miscela di reazione per semplice lavaggio con una soluzione acquosa alcalina. Quando invece la reazione di ossidazione è condotta in un solvente in cui l'acido ϵ -ftalimmidoesanoico è solubile, ad esempio un solvente protico come indicato sopra, il composto contenente un gruppo sulfinile o sulfonile, così ottenuto, può essere recuperato per semplice cristallizzazione dalla miscela di reazione.

I seguenti esempi illustrano l'invenzione.

Esempio 1

Preparazione di (5-difluorometossi)-2-[(4-cloro-3-metossi-2-piridinil)metil]sulfinil-1H-benziimidazolo (intermedio nella preparazione di pantoprazolo)

50 g di (5-difluorometossi)-2-[(4-cloro-3-metossi-2-piridinil)metil]tio-1H-benziimidazolo e 150 ml di alcol isopropilico vengono caricati in un



pallone da 1000 ml. Si ottiene una sospensione biancastra beige. Una soluzione di acido ϵ -ftalimmido peresanoico (70% p/p; 50,64 g) in alcol isopropilico (150 ml.), mantenuta a circa 40°C per evitare la cristallizzazione dell'acido ϵ -ftalimmidoperesanoico, in 45 ÷ 90 minuti viene gocciolata nella sospensione mantenuta a 20°C \pm 5°C. Si osserva esotermia di circa 10 gradi, che viene lasciata sfogare, regolando poi il carico sul calore di reazione. Durante il carico dell'ossidante si ha progressiva solubilizzazione della massa fino a soluzione pressoché completa arancione. A fine aggiunta si lascia raffreddare spontaneamente a temperatura ambiente. Dalla cinetica di reazione, seguita in H.P.L.C. (Area %), si deduce che l'ossidante entra e reagisce senza dare alcun accumulo pericoloso: infatti aggiunto il 25%, 50% o 75% dell'ossidante si ha una conversione di entità pari all'ossidante caricato. A fine carico la formazione del prodotto è pressoché quasi completa e ad 1 ora da fine aggiunta si ha il massimo della conversione. A fine aggiunta si ha una soluzione arancione che resta tale per circa 1 ora; trascorso questo tempo inizia la cristallizzazione del prodotto.

Dopo 5 ore dalla fine dell'aggiunta, si controlla la presenza di ossidante, che risulta assente, e per precauzione si caricano 2 ml di soluzione acquosa 0,1 M di Na₂SO₃. Quindi, per favorire la massima precipitazione del prodotto, si aggiungono 225 ml di acqua, lasciando in agitazione per 24 ÷ 48 ore a temperatura ambiente.

Si raccoglie a circa 20 \pm 5°C, lavando con miscela 1/1 di alcol isopropilico/acqua. Si essicca in stufa ventilata a temperatura ambiente, ottenendo 44 g di (5-difluorometossi)-2-[(4-cloro-3-metossi-2-piridinil)metil]sulfinil-1H-benziimidazolo, come un solido compatto, bianco. (Resa molare 88,8%).

Purezza HPLC = 99,7%; Titolo HPLC = 100%; K.F. = 0,4%; Ceneri = 0,5%.

Le acque madri sono limpide, arancione scuro, e in HPLC (Purezza %) mostrano contenere acido ϵ -ftalimmido esanoico (44%), solfone (14,4%), solfossido (25,2%), solfuro (12,4%), altri (4%). Il residuo ottenuto per evaporazione del solvente a pressione ridotta ha un titolo HPLC pari al 6,4% come solfossido.

Procedendo in modo analogo, partendo da (5-metossi-2-[(4-metossi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolo) si ottiene omeprazolo; da (5-difluorometossi)-2-[(3,4-dimetossi-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolo si ottiene pantoprazolo; da

(2-[[[metil-4-(2,2,2-trifluoroetossi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-benzimidazolo) si ottiene lansoprazolo; da (2-[(2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolo) si ottiene timoprazolo;

(5-etossicarbonil-6-metil-2-[(3-metil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolo) si ottiene picoprazolo; (2-[[[3-metil-4-(3-metossipropossi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-benzimidazolo) si ottiene rabeprazolo; da (S) (5-metossi-2-[(4-metossi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolo) si ottiene esomeprazolo.

Esempio 2

Preparazione di acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)-fenil]metilene]-1H-indene-3- acetico (sulindac).

5 g (14.7 mmoli) di acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metiltio)-fenil]metilen]-1H-inden-3- acetico vengono sciolti in 25 ml di diclorometano. Alla soluzione si aggiungono 5,4 g (14.26 mmoli) di acido

ftalimmidoperesanoico al 73% p/p mantenendo la temperatura intorno ai 20°C. Dopo 18h, la soluzione viene concentrata a residuo e cristallizzata da 15 ml di metanolo. Dopo essiccamento si ottengono 4,8 g di acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)-fenil]metilen]-1H-inden-3- acetico (sulindac).

Resa molare: 91%;

¹H-NMR (CDCl₃): 2.21 ppm, s, 3H; 2.83 ppm, s, 3H, 3.59 ppm, s, 2H, 6.55 ppm, dt, 1H; 6.89 ppm, dd, 1H, 7.12 ppm, m, 2H, 7.68, dd, 4H.

Analogamente, partendo da 1-(4-fluorofenil)-2-(4-metiltio-fenil)-etanone si ottiene 1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfinil-fenil)-etanone; da acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)-fenil]metilene]-1H-indene-3- acetico (sulindac) si ottiene acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfonyl)-fenil]metilene]-1H-indene-3- acetico (sulindac-solfone); da 1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfinil-fenil)-etanone si ottiene 1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonyl-fenil)-etanone.

Esempio 3

Preparazione di sulindac

5 g (14,7 mmoli) di (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metiltio)-fenil]metilen]-1H-inden-3- acetico vengono sciolti in 40 ml di metanolo. Alla soluzione si aggiungono 5,4 g (14,26 mmoli) di acido ε-ftalimmidoperesanoico al 73% p/p mantenendo la temperatura intorno ai 20°C. Dopo 18h, la soluzione viene concentrata a 15 ml e raffreddata a 5°C. Il solido che precipita viene filtrato ed essiccato. Si ottengono 4,6 g di acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)-fenil]metilen]-1H-inden-3- acetico (sulindac).

Resa molare: 87%.

¹H-NMR (CDCl₃): 2.21 ppm, s, 3H; 2.83 ppm, s, 3H, 3.59 ppm, s, 2H, 6.55 ppm, dt, 1H; 6.89 ppm, dd, 1H, 7.12 ppm, m, 2H, 7.68, dd, 4H.

Procedendo in modo analogo, partendo da acido 2-[(difenilmetil)tio]acetico si ottiene acido 2-[(difenilmetil)sulfinil]acetico; da 2-[(difenilmetil)tio]acetamide si ottiene 2-[(difenilmetil)sulfinil]acetamide (modafinil); da acido 2-[(difenilmetil)sulfinil]acetico si ottiene acido 2-[(difenilmetil)sulfonyl]acetico; da 2-[(difenilmetil)sulfinil]acetamide si ottiene 2-[(difenilmetil)sulfonyl]acetamide (modafinil-solfone).

Esempio 4

Preparazione di modafinil

10 g (38,9 mmoli) di 2-[(difenilmetil)tio]acetamide vengono sciolti in 100 ml di diclorometano. Alla soluzione si aggiungono 15,7 g di acido ϵ -ftalimmidoperesanoico al 68% p/p mantenendo la temperatura intorno ai 20°C. Dopo 6h si diluisce con acqua portando il pH a 8-9 con ammoniacca acquosa. Separate le fasi, si evapora la fase organica, ottenendo 8,5 g di 2-[(difenilmetil)sulfinil]acetamide (modafinil).

Resa molare: 80%.

^1H NMR (CDCl_3):

3.22÷3.27	ppm	d	1H	S(O)CH_2
3.63÷3.68	ppm	d	1H ($J=12.5$ Hz)	S(O)CH_2
5.32	ppm	s	1H	S(O)CHPh
7.38÷7.5	ppm	m	10H	Aromatic



Procedendo in modo analogo, partendo da acido 2-[(difenilmetil)tio]acetico si ottiene l'acido 2-[(difenilmetil)sulfinil]acetico.

Esempio 5

Preparazione di modafinil-solfone

10 g (38,9 mmoli) di 2-[(difenilmetil)tio]acetamide vengono sciolti in

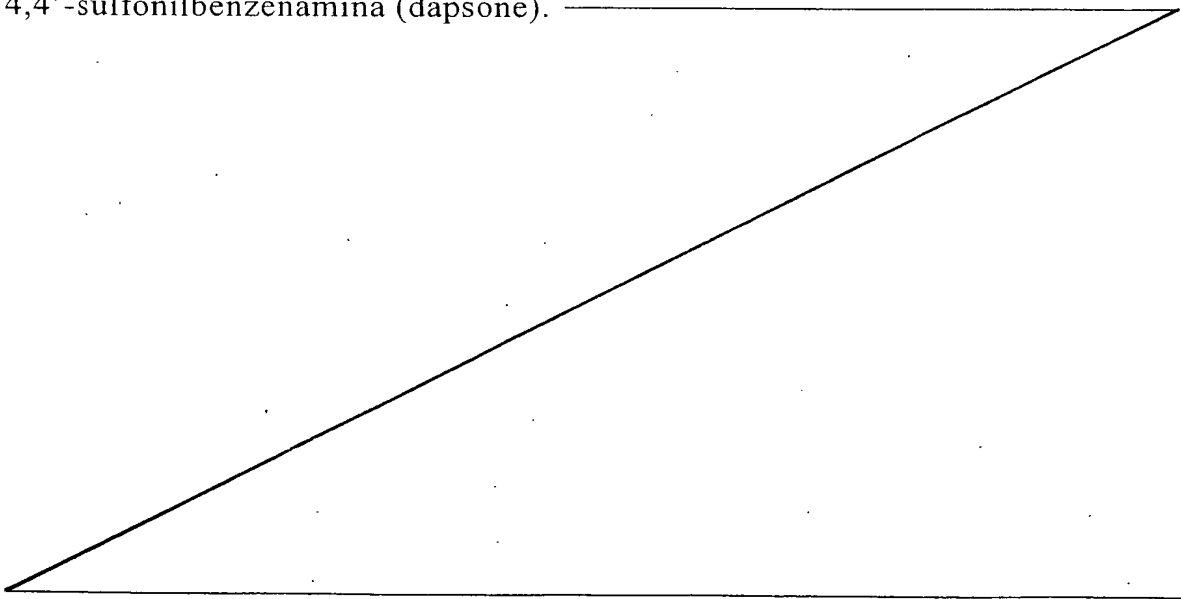
100 ml di diclorometano. Alla soluzione si aggiungono 31,4 g di acido ϵ -ftalimmidoperesanoico al 68% p/p mantenendo la temperatura intorno ai 20°C. Dopo 6h si diluisce con acqua portando il pH a 8-9 con ammoniaca acquosa. Separate le fasi, si evapora la fase organica, ottenendo 8,1 g di 2-[(difenilmetil)sulfonyl]acetamide (modafinil-solfone)

Resa molare: 72%.

^1H NMR (CDCl_3):

3.74	ppm	s	2H	SO_2CH_2
5.66	ppm	s	1H	SO_2CHPh_2
7.26÷7.69	ppm	m	10H	Aromatics

Procedendo in modo analogo da acido 2-[(difenilmetil)tio]acetico si ottiene l'acido 2-[(difenilmetil)sulfonyl]acetico; da 1-(4-fluorofenil)-2-(4-metiltio-fenil)-etanone si ottiene 1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonyl-fenil)-etanone; dall'acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metiltio)-fenil]metilene]-1H-indene-3-acetico si ottiene l'acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfonyl)-fenil]metilene]-1H-indene-3-acetico; e da 4,4'-tiobisbenzenamina si ottiene 4,4'-sulfonilbenzenamina (dapsone).



RIVENDICAZIONI

1. Processo per l'ossidazione di tioeteri a solfossidi o solfoni o di solfossidi a solfoni in substrati contenenti detti gruppi tioetere o solfossidi, in cui il substrato viene posto a contatto con una quantità ossidante di acido ϵ -ftalimmidoperesanoico.
2. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui si ossida un gruppo solfossido a gruppo solfone.
3. Processo secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui si impiega una quantità di acido ϵ -ftalimmido peresanoico di circa 0,8 – 1,5 equivalenti per equivalente di substrato.
4. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui si ossida un gruppo tioetere, caratterizzato dal fatto che si impiega un rapporto molare di acido ϵ -ftalimmido-peresanoico compreso tra circa 1,5 e 3 moli / mole di substrato.
5. Processo secondo una delle rivendicazioni da 1 a 4, dove l'ossidazione viene condotta ad una temperatura compresa tra -20°C e la temperatura di riflusso del solvente, per un tempo di reazione compreso tra circa mezz'ora e 24 ore.
6. Processo secondo una delle rivendicazioni da 1 a 5, dove l'ossidazione viene condotta in un solvente organico aprotico o protico, immiscibile o miscibile con l'acqua.
7. Processo secondo la rivendicazione 6, dove il solvente è scelto tra un cloruro alifatico o aromatico, un idrocarburo aromatico, un estere di un acido carbossilico, un carbonato alchilico, un alcanolo, un chetone alchilico o cicloalchilico, o loro miscele.

8. Processo secondo la rivendicazione 1 o 2 per la preparazione di un composto biologicamente attivo contenente un gruppo solfossido o solfone.

9. Processo secondo la rivendicazione 8, dove detto composto biologicamente attivo è scelto nel gruppo comprendente modafinil, modafinil-solfone, sulindac, sulindac-solfone, dapsone, omeprazolo, pantoprazolo, lansoprazolo, timoprazolo, picoprazolo, rabeprazolo e esomeprazolo.

10. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui il substrato contenente un gruppo tioetereo è scelto nel gruppo di:

1-(4-fluorofenil)-2-(4-metiltio-fenil)-etanone;

acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metiltio)-fenil]metilene]-1H-indene-3- acetico;

acido 2-[(difenilmetil)tio]acetico;

2-[(difenilmetil)tio]acetamide;

4,4'-tiobisbenzenamina;

(5-metossi-2[[4-metossi-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]tio)-1H-benzimidazolo);

(5-difluorometossi)-2-[(4-cloro-3-metossi-2-piridinil)metil]tio-1H-benziimidazolo;

(5-difluorometossi-2[[3,4-dimetossi -2-piridinil]metil]tio)-1H-benzimidazolo);

(2-[[[metil-4-(2,2,2-trifluoroetossi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-benzimidazolo);

(2-[[[(2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolo);

(5-etossicarbonil-6-metil-2[[3-metil-2-piridinil]metil]tio)-1H-benzimidazolo);

(2-[[[3-metil-4-(3-metossipropossi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-benzimidazolo);

(S) (5-metossi-2[[4-metossi-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]tio)-1H-benzimidazolo).

11. Processo secondo la rivendicazione 2, in cui il substrato contenente un gruppo solfossido è scelto nel gruppo comprendente sulindac, modafinil, 1-(4-

fluorofenil)-2-(4-metilsulfinil-fenil)-etanone,

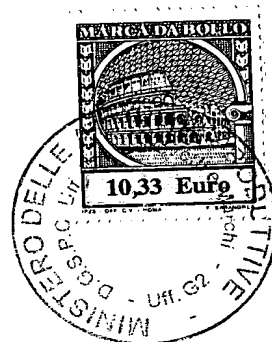
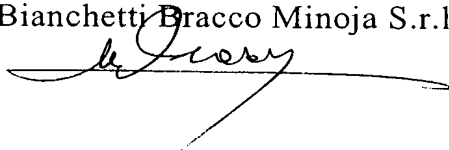
acido

2-

[(difenilmetil)sulfinil]acetico.

Milano, 28 marzo 2003

Il Mandatario
(Bracco Mauro)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.



BEST AVAILABLE COPY



6973 M On.le Ministero delle Attività Produttive

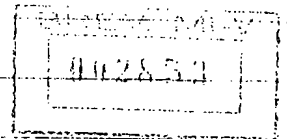
6993 M Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

7005 M

ROMA

7014 M La società **DINAMITE DIPHARMA S.p.A.** in forma abbreviata

DIPHARMA S.p.A., di nazionalità italiana, con sede in Mereto di Tomba (Udine), ed elettivamente domiciliata a tutti gli effetti di legge presso i mandatarî Signori Bianchetti Giuseppe ed altri (vedi lettera d'incarico) di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l. - Via Rossini, 8 - Milano

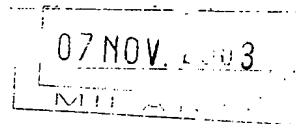


fa domanda di annotazione

per cambio della sede legale

da: Basiliano (Udine)

a: Mereto di Tomba (Udine)



relativamente alle seguenti domande di brevetto per invenzione industriale:

- N. MI2003A000026 dep. il 10.01.2003;
- N. MI2003A000328 dep. il 25.02.2003;
- N. MI2003A000491 dep. il 14.03.2003;
- N. MI2003A000617 dep. il 28.03.2003.



Documentazione allegata:

- 1) Lettera d'incarico.

Distinti saluti.

Milano, 7 novembre 2003

Il Mandatario
(Banfi Paolo)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

Banfi Paolo

